

**Der Einfluß des Adrenalins auf den
Katecholamin- und Ascorbin-
säuregehalt der Nebenniere**

Alois Kainz

1961

**Der Einfluß des Adrenalins auf den
Katecholamin- und Ascorbin-
säuregehalt der Nebenniere**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alois Kainz
aus Pfaffenberg

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 27.6.1961



MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
PROBLEMATIK	7
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	9
Methodik	9
1. Versuchsreihe	13
2. Versuchsreihe	13
3. Versuchsreihe	23
4. Versuchsreihe	26
5. Versuchsreihe	26
Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse	30
DISKUSSION	42
ZUSAMMENFASSUNG	43
LITERATURVERZEICHNIS	46
LEBENS LAUF	48

In früheren Arbeiten haben MATHIES und Mitarbeiter (1 - 6) die Wirkungsweise verschiedener Substanzen bezüglich ihrer hemmenden Wirkung auf das durch Hyaluronidase ausgelöste Spreading näher untersucht. Am Beispiel der Salicylate, des Chloräthyl-benz-methoxazons, des Prednisolons und der Moorbäder wurde festgestellt, daß die hemmende Wirkung auf das Hyaluronidasespreading nur bei intakten und hypophysektomierten Ratten deutlich ist. Bei adrenaletomierten Tieren dagegen konnte keine signifikante Hyaluronidasehemmung sichtbar gemacht werden. Selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Adrenalectomie als solche bereits einen Einfluß auf die Hyaluronidaseaktivität ausübt, wurde angenommen, daß die Nebenniere für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung erforderlich ist. Hierbei blieb die Frage zu klären, ob die Nebennierenrinde oder das Nebennierenmark die Voraussetzung für die Auslösung eines hyaluronidasehemmenden Effektes darstellt.

Nach Untersuchungen von DOMENJOZ (7), MATHIES (5), JUNG (8) bleibt der Ascorbinsäuredepletionseffekt der Nebennieren, der von SAYERS und SAYERS (9) als Ausdruck für die Nebennierenrindenaktivität gewertet wird, unter den genannten hyaluronidasehemmenden Substanzen bei hypophysektomierten Ratten aus. Da nach Hypophysektomie aber gleichzeitig die hyaluronidasehemmende Wirkung erhalten bleibt, wurde geschlossen, daß die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität durch in vivo entsprechend wirksame Substanzen eine Nebennierenmarkfunktion ist. Diese Ansicht wurde durch Untersuchungsergebnisse von MATHIES, GLÜCK, POULANTZAS, SCHMIDT (10) unterstützt, nach denen bei intakten Ratten die hyaluronidasehemmende Wirkung des Natriumsalicylates, des Prednisolons, des Oestroneulfates und der Moorbäder nach vorheriger Gabe des Adrenolytikums Ergotamintartrat ausbleibt. Zu den gleichen Ergebnissen beim Menschen kamen MATHIES und VOGEL (11) bei der Untersuchung des Phenylbutazons. Weiter wurde von MATHIES und Mitarbeitern (10, 12) festgestellt, daß die Nebennierenmark-katecholamine, Adrenalin und Noradrenalin, nicht nur bei intakten, sondern auch bei adrenaletomierten Ratten eine hyaluronidasehemmende Wirkung gleicher Größenordnung ergeben. Diese Wirkung ist nach MATHIES, GLÜCK, POULANTZAS und SCHMIDT (10) bei der Ratte und MATHIES und WEISS (13) beim Menschen ebenfalls durch Ergotamintartrat aufzuheben.

MATHIES (12) und SCHEUFELE (14) konnten durch Vergleiche mit Registrierung der Pupillenweite feststellen, daß der hyaluronidasehemmende Effekt erst nach der primären Katecholaminwirkung auftritt und demzufolge keinen direkten Katecholamineffekt darstellt. Zur weiteren Klärung der hier vorliegenden Verhältnisse hat SCHLIERF (15) den Einfluß von Adrenalinlindauerinfusionen über mehrere Stunden bei adrenaletomierten Tieren auf die Hyaluronidaseaktivität untersucht. Er fand, daß während der Infusionen keine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität auftrat. Diese wurde vielmehr erst im gewohnten Zeitabstand nach Abset-

zen der Adrenalinzufuhr sichtbar. Nach diesen Ergebnissen wurde vermutet, daß erst die Rückkehr des durch experimentelle Katecholaminzufuhr bzw. - Ausschüttung aus dem Nebennierenmark erhöhten Katecholaminblutspiegels auf sein Ausgangsniveau die hyaluronidasehemmende Wirkung auslöst. Wenn man im Verlauf der beschriebenen Adrenalindauerinfusionen kurzzeitig höhere Adrenalindosen injiziert, so kommt es jeweils nach diesen zusätzlichen Applikationen bereits während der Dauerinfusionen zu einer deutlichen Hyaluronidasehemmung. Diese Tatsache bestätigt die erwähnte Annahme und präzisiert sie insofern, als nicht nur die Rückkehr auf das Katecholaminblutspiegelausgangsniveau die Hyaluronidasehemmung in Gang setzt, sondern prinzipiell das Absinken des Blutspiegels auf einen niedrigeren Wert. Die absolute Höhe scheint also dabei keine Rolle zu spielen. Die Niveaudifferenz muß nach den Arbeiten von MATHIES (12) und SCHEUFELE (14) dabei über 0,5 μ g pro 100 g Tiergewicht liegen, um einen hyaluronidasehemmenden Effekt deutlich zu machen. Auffallend war, daß bei intakten Ratten bereits während der Adrenalindauerinfusion ein hyaluronidasehemmender Effekt von SCHLIERF (15) beobachtet wurde. Als Ursache für diesen Effekt wurde eine zusätzliche Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark diskutiert. Diese kann theoretisch durch eine direkte Beeinflussung des Nebennierenmarkes durch experimentell zugeführtes Adrenalin oder durch indirekte Wirkung über eine Beeinflussung der Hypophyse durch Adrenalin erklärt werden. Daß Adrenalin zu einer Stimulierung der Nebennierenrinde auf dem Weg über die Hypophyse führt, ist allgemein anerkannt. Da nach Untersuchungen von MATHIES (4) und SCHLIERF (15) auch Derivate der Nebennierenrindenhormone zu einer Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark führen, deren Wirkung nach MATHIES und Mitarbeitern (10) ebenfalls durch Adrenolytika aufgehoben wird, schien zunächst eine zusätzliche Katecholaminfreisetzung nach Adrenalinapplikation auf dem Weg über Hypophyse, ACTH, Nebennierenrinde und Ausschüttung von Glukocorticoiden möglich. Diese Annahme hätte zur Voraussetzung, daß bei hypophysektomierten Tieren während einer Adrenalindauerinfusion keine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität sichtbar wird. Da aber SCHLIERF (15) auch bei hypophysektomierten Tieren wie bei intakten Ratten im Gegensatz zu adrenalektomierten Tieren eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität sah, scheidet der zunächst erwähnte Wirkungsmechanismus aus. Damit wurde eine direkte Wirkung des Adrenalins auf das Nebennierenmark wahrscheinlich. Für einen solchen Wirkungsmechanismus sprechen sich FORST (16) und MALORNY (17) aus. Letzterer sah bei experimenteller Adrenalinzufuhr bei Katzen rhythmische zusätzliche Blutdrucksteigerungen, die er auf stoßweise Katecholaminfreisetzungen aus dem Nebennierenmark zurückführte. Gegenteiliger Ansicht sind VOGT (18), (19), GERSHBERG und Mitarbeiter (20), LONG (21), LONG und FRY (22), GODOWSKI (23), RECENT und Mitarbeiter (24), FORTIER (25) und McDERMOTT und Mitarbeiter (26), die die bisher wohl noch gültige Lehrmeinung vertreten, daß Adrenalin nicht das Nebennierenmark direkt stimuliert.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

In der vorgelegten Arbeit sollte nun der Einfluß des Adrenalins auf den Katecholamingehalt der Nebennieren untersucht werden, um daraus etwaige Schlüsse über die Beeinflussung des Nebennierenmarkes durch die Adrenalininjektion ziehen zu können. Da bereits außerordentlich geringe Katecholaminausschüttungen zur Hyaluronidasehemmung führen, schien es nicht möglich, diese Blutspiegelschwankungen mit einer der bekannten Methoden zum Katecholaminblutspiegelnachweis zu erfassen. Es mußte deshalb eine Methode angewandt werden, die die Schwankungen im Gehalt der Nebennieren registrierte. Der diesen Untersuchungen zugrunde liegende Arbeitsgang von BRÜGGEMANN, KARG und KÄPPELER (27) wurde auch bereits zu Untersuchungen über den Einfluß hyaluronidasehemmender Substanzen auf den Katecholamingehalt der Nebennieren angewandt. MATHIES (28) hat hierüber berichtet. Da die genannte Methode im gleichen Arbeitsgang auch die Bestimmung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebenniere gestattet, war es interessant, auch den bereits beschriebenen Einfluß des Adrenalins auf die Nebennierenrinde zu untersuchen.

M e t h o d i k

Die Bestimmung des Adrenalin- und Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren erfolgte nach der von BRÜGGEMANN, KARG und KÄPPELER (27) angegebenen Methode. Mit dieser Methode werden allerdings die Gesamtkatecholamine erfaßt, wobei Adrenalin und Noradrenalin bei der photometrischen Bestimmung die gleichen Extinctionswerte liefern. Nach HÖKFELT (29) beträgt der normale Noradrenalinanteil an den Gesamtkatecholaminen des Nebennierenmarkes der Ratte 14 %, der des Adrenalin 86 %. Es ist bekannt, daß Adrenalin und Noradrenalin bei einer Ausschüttung aus dem Nebennierenmark durch verschiedene Substanzen nicht unbedingt im gleichen Verhältnis reagieren, jedoch sind die Verschiebungen relativ gering, so daß auch die Bestimmung der Gesamtkatecholamine brauchbare Ergebnisse hinsichtlich des quantitativen Verhältnisses der Adrenalindynamik des Nebennierenmarkes liefert.

Die Katecholamin- und Ascorbinsäurebestimmung wird folgendermaßen durchgeführt:

Die sorgfältig vom umgebenden Gewebe befreiten Nebennieren werden in einem Zentrifugenglas, in dem 5 ml 4%ige Trichloressigsäure, 50 mg Celite 535 und etwas Quarzsand vorgelegt sind, mit einem Glasstab zerrieben. Das Ganze wird 10 Minuten bei 4000 Umdrehungen zentrifugiert. Der Überstand wird dekantiert und davon zweimal je 2 ml in je ein Reagenzglas abpipettiert. Zu beiden Proben wird 0,1 ml Bromwasser (gesättigte Lösung: 3,5 g ad 100 ml Aqua dest.) und nach kurzem Schütteln innerhalb 5 - 10 sec. 0,1 ml Anilin (3 Vol. % in 9n H_2SO_4) gegeben. Nach erneutem Schütteln werden beiden Proben 0,5 ml Dinitrophenylhydrazin (in 2%iger Lösung von 9 n H_2SO_4) hinzugefügt. Anschließend wird Probe I

genau 5 Minuten in siedendes Wasser getaucht und dann zusammen mit Probe II in ein kaltes Wasserbad gestellt. Nach 5 Minuten werden beide Proben aus dem Wasserbad genommen und 5 ml 70%ige H_2SO_4 vorsichtig zugegeben und anschließend geschüttelt. Die Extinction wird in 1 ccm-Kuvetten im Elko II-Photometer mit Filter 530m μ gegen Blindwert abgelesen. Dieser wird durch das gleiche Verfahren ohne Drüse ermittelt.

Zur Umrechnung der Extinctionswerte auf die enthaltene Katecholamin- und Ascorbinsäuremenge war die Anfertigung einer Eichkurve nötig (Abb. 1 und 2). Hierzu wird das gleiche Verfahren mit bestimmten 1-Adrenalin- und 1-Ascorbinsäuremengen (auf 5 ml Ausgangslösung) statt Nebenniere angewandt.

Anhand dieser Eichkurven ist dann der Katecholamin- bzw. Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren zu bestimmen. Der Gehalt an Katecholaminen wurde auf 100 g Tier bezogen. Nach HÖKFELT (29) ist der Adrenalinegehalt der Nebenniere nicht auf das Nebennierengewicht, sondern auf das Körpergewicht der Ratten zu beziehen. Der Katecholamingehalt der Nebennieren steht nämlich in ziemlich gleichbleibendem Verhältnis zum Körpergewicht, während das Nebennierengewicht in weiteren Grenzen schwankt, wobei Gewichtsunterschiede auf Kosten eines unterschiedlichen Gewichtes der Nebennierenrinde bei gleichbleibendem Nebennierenmarkgewicht gehen. Dagegen wurde der Ascorbinsäuregehalt auf mg Nebenniere bezogen.

Die Versuche wurden an männlichen weißen Ratten von 70 - 130 g vorgenommen. Den Tieren wurde in Äthernarkose 1 γ Adrenalin i. v. gespritzt, wobei jedes Tier vorher zur Gewöhnung mehrmals narkotisiert wurde. Zur i. v.-Injektion wurde die Femoralvene freigelegt. Die Tiere wurden dann bis zur Tötung, die durch Decapitation erfolgte, in Narkose gehalten. Unmittelbar nach der Decapitation wurden die beiden Nebennieren entnommen, vom umgebenden Gewebe befreit, gewogen und, um eine Austrocknung zu vermeiden, sofort nach der oben angeführten Methode verarbeitet.

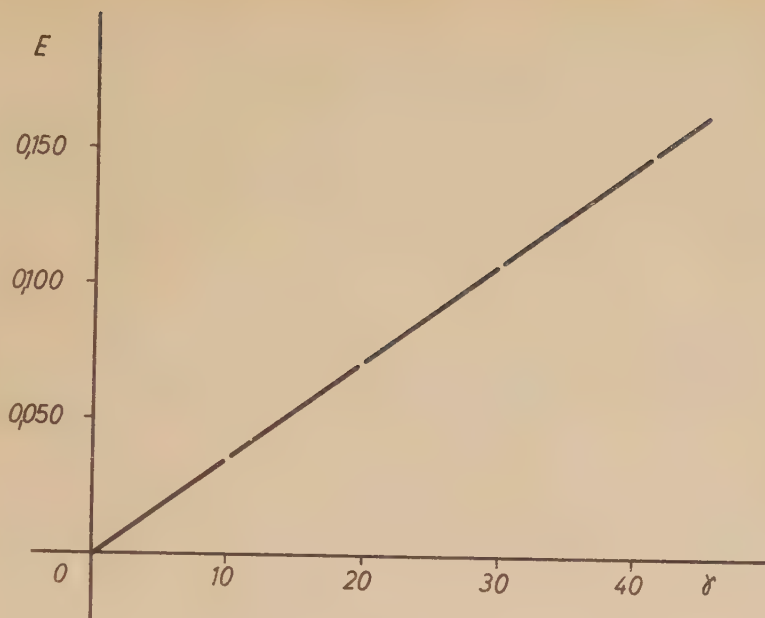


ABBILDUNG 1
Katecholamin-Eichkurve

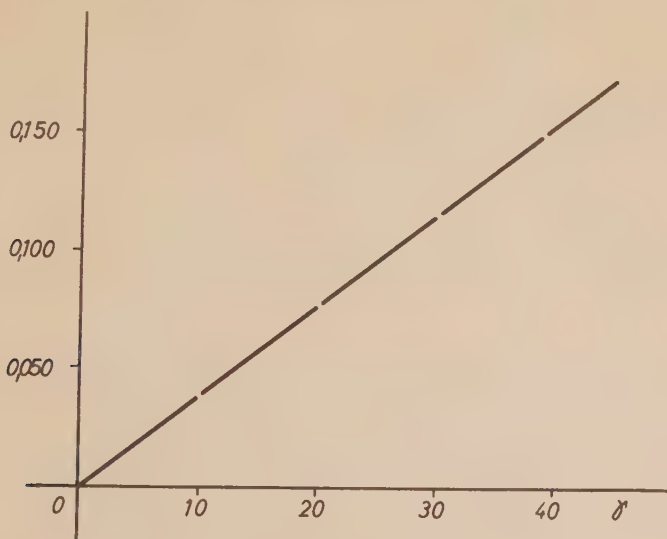


ABBILDUNG 2
Ascorbinsäure-Eichkurve

Vers. Nr.	Tier- gewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamt- gewicht in mg	Gesamt- katechol- amingeh. d. NN in ♂	Gesamt- Ascorbin- säuregeh. d. NN in ♂	Katechol- amingeh. d. NN in ♂ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbin- säuregeh. d. NN in ♂ bezogen auf 1 mg NN
1	104	6,0	9,7	15,7	22,5	70,0	21,63	4,45
2	97	11,2	11,0	22,2	22,5	78,0	23,19	3,51
4	100	4,5	4,9	9,4	18,6	36,0	18,60	3,82
5	80	6,6	7,6	14,2	20,5	60,0	25,62	4,22
6	95	11,1	8,5	19,6	18,0	83,0	18,94	4,18
7	85	6,2	5,5	11,7	20,5	47,0	24,11	4,01
77	96	10,4	9,8	20,2	27,6	87,0	28,75	4,30
78	80	6,8	6,8	13,6	18,5	57,5	23,12	4,21
79	95	4,8	7,8	12,6	20,5	43,0	21,57	3,41
80	100	6,5	7,5	14,0	22,5	53,0	22,50	3,78
Arithmetisches Mittel								3,99

Leerwerte: Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren unbehandelter Ratten

TABELLE 1

1. Versuchsreihe

Um die Normalwerte des Katecholamin- und Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren zu erfassen, wurden unbehandelte Kontrolltiere untersucht. Diese Tiere wurden, wie oben angeführt, vor der Decapitation zur Gewöhnung mehrfach narkotisiert und in Narkose getötet. Als Mittelwerte ergaben sich ein Katecholamingehalt beider Nebennieren, bezogen auf 100 g Tier, von 22,80 μ g /100 g Tier und ein Ascorbinsäuregehalt beider Nebennieren von 3,99 μ g /mg Nebenniere (Tabelle 1).

2. Versuchsreihe

In dieser Versuchsreihe wurden der Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren zu verschiedenen Zeiten nach i. v. - Injektion von 1 μ g Adrenalin in 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung bestimmt.

- a) 5 Minuten nach der Injektion zeigten die Nebennieren einen leichten Anstieg des Katecholamingehaltes auf 24,34 μ g /100 g Tier und einen geringen Abfall des Ascorbinsäuregehaltes auf 3,97 μ g /mg Nebenniere (Tabelle 2).
- b) 10 Minuten nach der Injektion stieg der Katecholamingehalt auf 27,97 μ g /100 g Tier, der Ascorbinsäuregehalt fiel deutlich auf 2,97 μ g /mg Nebenniere ab (Tabelle 3).
- c) 20 Minuten nach der Injektion stiegen die Katecholamine auf 32,16 μ g /100 g Tier an, während der Ascorbinsäuregehalt mit 2,70 μ g /mg Nebenniere den Minimalwert erreichte (Tabelle 4).
- d) 30 Minuten p. i. war der Katecholaminmittelwert wieder auf 29,28 μ g /100 g Tier abgesunken, der Ascorbinsäurewert auf 3,29 μ g /100 g Nebenniere angestiegen (Tabelle 5).
- e) Eine weitere Verminderung der Katecholamine auf 28,29 μ g /100 g Tier ergab sich 40 Minuten p. i. Der Ascorbinsäurewert fiel gegenüber dem vorhergehenden Wert gering auf 3,15 μ g /mg Nebenniere (Tabelle 6).
- f) An 50 Minuten nach der Injektion entnommenen Nebennieren ergaben sich der Maximalkatecholamingehalt von 36,18 μ g /100 g Tier und ein Ascorbinsäuregehalt von 2,91 μ g /mg Nebenniere (Tabelle 7).
- g) 60 Minuten p. i. war der Katecholaminwert mit 27,70 μ g /100 g Tier wieder deutlich abgefallen, der Ascorbinsäuregehalt mit 2,92 μ g /mg Nebenniere nur geringfügig verändert (Tabelle 8).

- h) Nach 80 Minuten kam der Katecholaminwert mit $24,40 \mu / 100 \text{ g}$ Tier dem Ausgangswert wieder nahe. Die Ascorbinsäure in den Nebennieren stieg auf $3,38 \mu / \text{mg}$ Nebenniere an (Tabelle 9).

Vers. Nr.	Tier- gewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamt- gewicht in mg	Gesamt- katechol- amingeh. d. NN in γ	Gesamt- Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ	Katechol- amingeh. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
14	94	12,0	7,9	19,9	18,0	76,5	19,40	3,84
15	101	14,3	13,2	27,5	26,5	107,0	26,23	3,89
16	91	9,3	8,9	18,2	22,0	68,5	24,17	3,76
17	108	7,4	7,3	14,7	30,0	66,2	27,77	4,50
18	117	8,4	9,5	17,9	30,5	81,3	26,11	4,54
19	124	9,8	9,6	19,4	29,7	66,1	23,95	3,40
20	130	11,0	10,8	21,8	29,0	87,4	22,30	4,00
21	74	8,7	9,1	17,8	18,3	68,6	24,80	3,85
Arithmetisches Mittel								3,97

Katecholin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren 5 Minuten
nach i. v.-Injektion von 1 γ Adrenalin in 0,5 ccm NaCl

TABELLE 2

Vers. Nr.	Tier- gewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamt- gewicht in mg	Gesamt- katechol- aminge- h. d. NN in γ	Gesamt- Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ	Katechol- aminge- h. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
24	130	9,9	10,8	20,7	36,4	65,5	28,00	3,16
25	115	10,1	6,0	16,1	37,0	47,0	32,17	2,91
26	85	10,1	9,6	19,7	24,0	42,0	28,23	2,13
27	108	9,5	10,2	19,7	29,9	59,2	27,74	3,01
28	97	10,9	7,5	18,4	25,3	63,0	26,06	3,42
29	98	11,2	10,2	21,4	25,0	60,0	25,51	2,80
30	80	9,6	8,8	18,4	25,3	54,0	31,62	2,98
31	96	6,8	6,7	13,5	23,5	44,8	24,46	3,31
Arithmetisches Mittel								27,97

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren 10 Minuten
nach i. v. -Injektion von 1 γ Adrenalin in 0,5 ccm NaCl

TABELLE 3

Vers. Nr.	Tier- gewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamt- gewicht in mg	Gesamt- katechol- amingeh. d. NN in γ	Gesamt- Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ	Katechol- amingeh. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
33	111	11,5	11,0	22,5	33,5	57,2	30,18	2,54
34	103	10,2	10,6	20,8	31,0	60,0	30,09	2,88
37	106	10,3	8,6	18,9	35,0	52,0	33,01	2,75
38	118	9,3	9,1	18,4	42,5	45,5	36,01	2,50
39	118	10,4	9,5	19,9	40,5	58,0	34,30	2,47
40	98	9,0	10,5	19,5	35,0	60,2	35,71	3,08
42	107	11,0	9,5	20,5	29,0	60,4	27,10	2,94
43	102	7,5	9,9	17,4	31,8	43,5	31,17	2,49
Arithmetisches Mittel								2,70

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren 20 Minuten
nach i.v.-Injektion von 1 γ Adrenalin in 0,5 ccm NaCl

TABELLE 4

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamtgewicht in mg	Gesamt-katecholam. d. NN in γ	Gesamt-Ascorbinsäuregeh. d. NN in γ	Katecholam. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbinsäuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
44	96	7,6	6,2	13,8	28,0	40,9	29,16	2,96
46	107	11,0	9,5	20,5	29,0	60,4	27,10	2,94
47	95	7,2	8,3	15,5	24,5	51,2	25,78	3,30
48	72	7,9	7,7	15,6	23,4	54,0	32,50	3,46
49	114	8,6	8,0	16,6	37,0	62,0	32,45	3,73
50	109	8,1	7,6	15,7	29,0	58,4	26,60	3,71
51	86	9,8	7,2	17,0	27,5	49,5	31,97	2,91
52	104	7,6	8,5	16,1	28,8	54,7	27,69	3,39
Arithmetisches Mittel								3,29

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren 30 Minuten nach i. v. -Injektion von 1 γ Adrenalin in 0,5 ccm NaCl

TABELLE 5

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamtgewicht in mg	Gesamt- Katechol- amingeh. d. NN in γ	Gesamt- Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ	Katechol- amingeh. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
53	93	14,0	13,6	27,6	23,5	81,5	25,26	2,95
54	101	11,2	9,2	20,4	25,5	75,5	25,33	3,70
55	88	9,1	6,7	15,8	28,5	59,1	32,38	3,74
56	118	9,4	6,6	16,0	29,0	45,7	24,57	2,85
57	88	5,7	7,1	12,8	24,9	46,2	28,29	3,60
58	90	7,2	7,0	14,2	29,4	52,3	32,66	3,66
59	105	10,9	10,0	20,9	29,9	75,7	28,47	3,62
60	114	11,0	9,7	20,7	33,5	64,3	29,38	3,10
Arithmetisches Mittel								3,15

Katecholumin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren 40 Minuten
nach i.v.-Injektion von 1 γ Adrenalin in 0,5 ccm NaCl

TABELLE 6

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamtgewicht in mg	Gesamt-katecholam. d. NN in γ	Gesamt-Ascorbinsäuregeh. d. NN in γ	Katecholam. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbinsäuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
61	110	12,0	10,9	22,9	35,8	71,5	32,54	3,12
62	87	11,0	9,5	20,5	36,1	47,0	41,47	2,29
63	101	10,1	9,5	19,6	32,4	54,8	32,10	2,79
64	116	11,9	10,5	22,4	39,1	54,2	33,68	2,41
65	89	9,6	8,2	17,8	34,0	52,0	38,20	2,92
66	86	9,6	8,6	18,2	30,5	55,0	35,46	3,07
70	90	10,7	10,8	21,5	36,4	67,5	40,40	3,13
71	86	5,0	7,6	12,6	30,5	44,8	35,46	3,55
Arithmetisches Mittel								2,91

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren 50 Minuten nach i.v.-Injektion von 1 γ Adrenalin in 0,5 ccm NaCl

TABELLE 7

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamtgewicht in mg	Gesamt-katecholam. d. NN in γ	Gesamt-Ascorbinsäuregeh. d. NN in γ	Katecholam. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbinsäuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
67	93	9,6	10,1	19,7	25,0	53,0	26,88	2,69
68	107	9,6	10,7	20,3	25,0	52,0	23,36	2,56
69	104	9,6	6,5	15,5	30,8	56,5	29,61	3,64
72	104	8,4	9,8	18,2	25,8	54,3	24,80	2,98
73	103	7,1	9,8	16,9	35,6	54,5	34,56	3,22
74	112	10,9	9,6	20,5	34,5	48,7	30,80	2,37
75	97	9,1	8,7	17,8	27,4	48,1	28,24	2,75
76	122	9,3	8,9	18,2	28,5	57,0	23,36	3,13
Arithmetisches Mittel								2,92

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren 60 Minuten nach i. v. -Injektion von 1 γ Adrenalin in 0,5 ccm NaCl

TABELLE 8

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamtgewicht in mg	Gesamt-katecholamengeh. d. NN in γ	Gesamt-Ascorbinsäuregeh. d. NN in γ	Katecholamengeh. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbinsäuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
79	118	9,0	8,9	17,9	33,7	61,5	28,55	3,43
80	113	7,3	5,7	13,0	25,4	47,4	22,47	3,64
82	108	12,4	10,1	22,5	25,8	67,5	23,88	3,00
83	102	10,8	9,5	20,7	27,5	58,8	26,98	2,84
84	123	10,5	13,6	24,1	31,4	77,9	25,52	3,23
85	109	7,7	9,4	17,1	27,4	58,5	25,13	3,42
87	101	10,5	9,5	20,0	22,7	70,0	22,51	3,50
88	125	11,8	11,0	22,8	27,7	92,0	22,16	4,03
Arithmetisches Mittel								3,38

Katechaolamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren 80 Minuten nach i.v.-Injektion von 1 γ Adrenalin in 0,5 ccm NaCl

TABELLE 9

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamtgewicht in mg	Gesamt-katecholam. d. NN in γ	Gesamt-Ascorbinsäuregeh. d. NN in γ	Katecholam. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbinsäuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
67	93	9,6	10,1	19,7	25,0	53,0	26,88	2,69
68	107	9,6	10,7	20,3	25,0	52,0	23,36	2,56
69	104	9,6	6,5	15,5	30,8	56,5	29,61	3,64
72	104	8,4	9,8	18,2	25,8	54,3	24,80	2,98
73	103	7,1	9,8	16,9	35,6	54,5	34,56	3,22
74	112	10,9	9,6	20,5	34,5	48,7	30,80	2,37
75	97	9,1	8,7	17,8	27,4	48,1	28,24	2,75
76	122	9,3	8,9	18,2	28,5	57,0	23,36	3,13
Arithmetisches Mittel								2,92

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren 60 Minuten nach i. v. -Injektion von 1 γ Adrenalin in 0,5 ccm NaCl

TABELLE 8

Vers. Nr.	Tier- gewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamt- gewicht in mg	Gesamt- katechol- aminge- h. d. NN in γ	Gesamt- Ascorbin- säurege- h. d. NN in γ	Katechol- aminge- h. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbin- säurege- h. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
79	118	9,0	8,9	17,9	33,7	61,5	28,55	3,43
80	113	7,3	5,7	13,0	25,4	47,4	22,47	3,64
82	108	12,4	10,1	22,5	25,8	67,5	23,88	3,00
83	102	10,8	9,5	20,7	27,5	58,8	26,98	2,84
84	123	10,5	13,6	24,1	31,4	77,9	25,52	3,23
85	109	7,7	9,4	17,1	27,4	58,5	25,13	3,42
87	101	10,5	9,5	20,0	22,7	70,0	22,51	3,50
88	125	11,8	11,0	22,8	27,7	92,0	22,16	4,03
Arithmetisches Mittel								3,38

Katechaolamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren 80 Minuten
nach i. v. -Injektion von 1 γ Adrenalin in 0,5 ccm NaCl

TABELLE 9

3. Versuchsreihe

Zum Vergleich mit den nach Adrenalininjektion gefundenen Werten wurde Ratten lediglich 0,5 ccm physiologische Kochsalzlösung im Verlauf von 1 Minute i. v. gespritzt. Es wurden dann die Katecholamin- und Ascorbinsäurewerte zu den Zeitpunkten bestimmt, bei denen sich bei den mit Adrenalin vorbehandelten Tieren extreme Werte ergeben hatten.

- a) 20 Minuten nach der Kochsalzinjektion betrug der Katecholamingehalt 23,83 μ /100 g Tier, der Ascorbinsäuregehalt 3,81 μ /mg Nebenniere (Tabelle 10).
- b) Die Werte nach 50 Minuten betrugen 25,09 μ /100 g Tier für den Katecholamingehalt und 3,14 μ /mg Nebenniere für den Ascorbinsäuregehalt (Tabelle 11).

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamt- gewicht in mg	Gesamt- katechol- amingeh. d. NN in γ	Gesamt- Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ	Katechol- amingeh. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
9	97	10,5	9,4	19,9	23,3	83,0	24,00	4,17
10	93	10,6	7,5	18,1	23,6	73,6	25,35	4,06
11	100	7,6	7,4	15,0	28,0	57,5	28,00	3,80
12	83	9,0	10,5	19,5	19,7	67,5	23,75	3,46
112	94	8,5	6,9	15,4	23,6	58,8	25,10	3,81
113	107	10,2	9,7	19,9	23,8	76,0	22,28	3,81
114	83	8,0	9,0	17,0	18,3	64,6	22,01	3,80
115	108	11,5	9,8	21,3	21,8	75,8	20,18	3,55
Arithmetisches Mittel								3,81

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren 20 Minuten
nach i. v. -Injektion von 0,5 ccm NaCl (Vergleichstiere)

TABELLE 10

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamtgewicht in mg	Gesamt-katecholamin- d. NN in μ	Gesamt-Ascorbinsäure- d. NN in μ	Katecholamin- d. NN in μ auf 100 g Tier	Ascorbinsäure- d. NN in μ bezogen auf 1 mg NN
89	112	10,7	10,8	21,5	33,2	83,5	29,64	3,88
90	109	10,5	11,1	21,6	25,6	70,0	23,50	3,12
91	116	11,8	10,6	22,4	31,0	79,6	26,74	3,55
92	104	10,2	11,5	21,7	25,0	75,0	24,03	3,45
93	103	9,3	7,3	16,6	20,6	49,0	20,00	2,95
94	112	8,6	19,2	28,1	74,9	74,9	25,05	3,90
119	78	8,5	8,5	17,0	20,9	60,4	26,82	3,55
120	95	10,5	10,2	20,7	23,7	81,4	25,00	3,93
Arithmetisches Mittel								3,54

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren 50 Minuten
nach i. v. -Injektion von 0,5 ccm NaCl (Vergleichstiere)

TABELLE 11

4. Versuchsreihe

In dieser Versuchsreihe wurden der Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren unbehandelter hypophysektomierter Tiere festgestellt (Tabelle 12).

5. Versuchsreihe

Um festzustellen, ob der Einfluß der Adrenalinjektion auf den Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren eine direkte Wirkung auf die Nebennieren oder eine indirekte Wirkung über die Hypophyse darstellt, wurde in dieser Versuchsreihe hypophysektomierten Tieren 1 μ Adrenalin in 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung im Verlauf von einer Minute i.v. injiziert.

- a) 20 Minuten p. i. zeigte sich gegenüber den Werten unbehandelter hypophysektomierter Tiere ein Abfall sowohl des Katecholamingehaltes auf 18,63 μ /100 g Tier als auch des Ascorbinsäuregehaltes auf 3,71 μ /mg Nebenniere (Tabelle 13).
- b) 50 Minuten nach der Injektion wurde eine Erniedrigung des Katecholaminwertes auf 11,82 μ /100 g Tier und des Ascorbinsäurewertes auf 3,50 μ / mg Nebenniere festgestellt (Tabelle 14).

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamtgewicht in mg	Gesamt- katechol- amingeh. d. NN in γ	Gesamt- Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ	Katechol- amingeh. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
131	118	13,0	11,5	24,5	28,5	106,0	24,15	4,32
132	130	15,0	13,5	28,5	24,3	99,0	18,69	3,47
134	122	15,5	14,0	29,5	29,5	116,0	24,18	3,93
136	130	13,0	12,0	25,0	33,0	103,0	25,38	4,12
137	110	11,0	11,0	22,0	25,2	91,0	22,90	4,13
138	113	10,5	11,5	22,0	26,5	78,0	23,45	3,54

Arithmetisches Mittel

23,12

3,92

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren hypophysektomierter Tiere (unbehandelt).

TABELLE 12

Vers. Nr.	Tier- gewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamt- gewicht in mg	Gesamt- katechol- amingeh. d. NN in γ	Gesamt- Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ	Katechol- amingeh. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbin- säuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
98	95	13,0	11,5	24,5	21,2	91,0	22,31	3,71
99	108	9,0	12,0	21,0	22,0	76,0	20,37	3,61
101	105	12,0	13,0	25,0	17,9	105,0	17,09	4,20
107	123	20,0	14,0	34,0	22,0	108,0	17,88	3,17
108	119	12,0	8,5	20,5	18,4	79,0	15,50	3,85

Arithmetisches Mittel

18,63

3,71

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren hypophysektomierter Tiere 20 Minuten nach i.v.-Injektion von 1 γ Adrenalin in 0,5 ccm NaCl

TABELLE 13

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	NN Gesamtgewicht in mg	Gesamt-katechol-amingeh. d. NN in γ	Gesamt-Ascorbinsäuregeh. d. NN in γ	Katechol-amingeh. d. NN in γ bezogen auf 100 g Tier	Ascorbinsäuregeh. d. NN in γ bezogen auf 1 mg NN
103	105	16,0	14,0	30,0	9,0	75,5	8,55	3,01
104	100	11,5	9,5	21,0	8,0	67,0	8,00	3,19
106	125	12,0	12,5	24,5	19,5	74,0	15,60	3,83
109	112	8,5	8,5	17,0	18,0	93,0	16,07	3,85
110	104	9,5	11,0	20,5	12,5	74,0	11,90	3,60
Arithmetisches Mittel								3,50

Katechola-min- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren hypophysektomierter Tiere 50 Minuten nach i. v. -Injektion von 1 γ Adrenalin in 0,5 ccm NaCl

TABELLE 14

Bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse gingen wir von der Annahme aus, daß hinsichtlich des Katecholamin- bzw. des Ascorbinsäuregehaltes in jeder der Versuchsstufen eine Normalverteilung vorliegt, wobei die in jeder Stufe beobachteten Versuchstiere eine Stichprobe aus dieser Normalverteilung darstellt. Jede Normalverteilung ist eindeutig gekennzeichnet durch ihren Erwartungswert μ und ihrer Varianz σ^2 . Um das Verhalten des Katecholamin- bzw. des Ascorbinsäuregehaltes innerhalb der einzelnen Versuchsstufen zu charakterisieren, war es daher notwendig, aus den Versuchsergebnissen Schätzwerte für diese beiden Parameter der zugehörigen Normalverteilung zu gewinnen. Als Schätzwert für den Erwartungswert μ wählten wir das arithmetische Mittel $\bar{x}$ der Meßwerte, die in den einzelnen Versuchsstufen beobachtet wurden; als Schätzwert für die Varianz σ^2 wählten wir die empirische Varianz s^2 zwischen diesen Werten.

Die errechneten Schätzwerte $\bar{x}$ und s^2 für die Parameter der zugehörigen Normalverteilungen sind für den Katecholamin- bzw. Ascorbinsäuregehalt der Normaltiere in der Tabelle 15 wiedergegeben, für die hypophysectomierten Tiere finden sich diese Werte in der Tabelle 16. Außerdem enthalten diese Tabellen die Anzahl "N" der in jeder Versuchsstufe beobachteten Versuchstiere (Stichprobenumfang).

Die Normalverteilungen, die zu den einzelnen Versuchsstufen gehören, können sich sowohl hinsichtlich der Größe ihrer Erwartungswerte als auch hinsichtlich der Größe ihrer Varianzen unterscheiden. Wir untersuchten zunächst, ob Unterschiede hinsichtlich der Varianzen vorliegen. Hierzu wurde die Hypothese geprüft, daß die in den einzelnen Versuchsstufen beobachteten empirischen Varianzen s^2 alles Schätzwerte der gleichen, von den Versuchsstufen unabhängigen Varianz σ^2 sind. Als Test zur Prüfung dieser Hypothese wandten wir den BARTLETT-Test an, dessen Ergebnis jeweils am Fuße der zugehörigen Tabellen angegeben ist. Es bedeutet hierin χ^2_{emp} die Prüfgröße des Tests, n die Zahl der Freiheitsgrade der zugehörigen Chi-Quadrat-Prüfverteilung, welcher die Prüfgröße genügt, wenn die Prüfhypothese zutrifft. p ist die Überschreitungswahrscheinlichkeit, welcher der beobachteten Prüfgröße χ^2_{emp} in dieser Prüfverteilung zukommt. Ist diese Überschreitungswahrscheinlichkeit größer als 5 %, so liefert der Test keinen Hinweis dafür, daß die Hypothese, welche der Prüfung zugrunde liegt, mit den beobachteten Daten nicht verträglich sei.

Die Durchführung des BARTLETT-Tests ergibt in keinem Falle eine Prüfgröße χ^2_{emp} , deren Überschreitungswahrscheinlichkeit dieser zugehörigen Prüfverteilung nicht größer ist als 5 %. Dies bedeutet, daß angenommen werden darf, daß zwischen den Varianzen der einzelnen Versuchsstufen keine Unterschiede bestehen. Biologisch bedeutet dies, daß die Veränderungen in den Versuchsbedingungen, welche durch die einzelnen Versuchsstufen dargestellt werden, sich gleichmäßig auf die einzelnen Versuchstiere ausgewirkt hat. Weiter bedeutet dies, daß

eventuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsstufen sich ausschließlich in der Größe des Erwartungswertes der zugehörigen Normalverteilungen manifestieren können.

Zur Prüfung der Frage, ob solche Unterschiede zwischen den Erwartungswerten der Normalverteilungen, die zu den einzelnen Versuchsstufen gehören, vorliegen, führten wir Varianzanalysen durch, deren Ergebnisse für die Normaltiere in der Tabelle 17, für die hypophysektomierten Tiere in der Tabelle 18 wiedergegeben sind. Es bedeutet dabei in den Schemata der Varianzanalysen

- n: die Zahl der Freiheitsgrade der Varianzkomponente;
- SAQ: das Summen-Abstands-Quadrat der Varianzkomponente;
- MAQ: das Mittlere-Abstands-Quadrat der Varianzkomponente;
- $F_{\text{emp.}}$: der Varianz-Quotient zwischen der betreffenden Varianzkomponente und der Varianzkomponente "innerhalb der Stufen";
- p: die Überschreitungswahrscheinlichkeit, welche dem Varianz-Quotienten in der zugehörigen F-Prüfverteilung zukommt.

Die Varianz innerhalb der einzelnen Stufen ist ein Ausdruck für die biologische Variabilität zwischen den Versuchstieren. Sie mußte daher als "experimentelle Variabilität" der weiteren statistischen Auswertung zugrunde gelegt werden. Etwaige Unterschiede zwischen den Erwartungswerten der einzelnen Versuchsstufen drücken sich in der Varianzanalyse in der Varianzkomponente "zwischen den Stufen" aus; nur wenn diese Varianzkomponente statistisch gesichert wesentlich größer ist als die "Varianz innerhalb der Stufen" kann behauptet werden, daß zwischen den Erwartungswerten der einzelnen Versuchsstufen Unterschiede vorliegen, die nicht mehr ausschließlich durch die biologische Variabilität zwischen den Tieren erklärbar sind. Der Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$, der zur "Varianz zwischen den Stufen" gehört, dient zur Prüfung dieser Frage. Ist seine Überschreitungswahrscheinlichkeit kleiner als 5 %, so kann behauptet werden, daß statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Erwartungswerten der einzelnen Versuchsstufen vorliegen. Es zeigt sich, daß dies bei den Normaltieren sowohl hinsichtlich des Katecholamin- als auch hinsichtlich des Ascorbinsäuregehaltes der Fall ist; bei den hypophysektomierten Tieren läßt sich nur ein Unterschied zwischen den Erwartungswerten des Katecholamingehaltes nachweisen. Für den Ascorbinsäuregehalt der hypophysektomierten Tiere dagegen liegen keine statistisch gesicherten Unterschiede zwischen den Versuchsstufen vor.

Bei den Normaltieren war noch zu prüfen, ob einmal zwischen den Vergleichstieren zu den Zeitpunkten 20' und 50' p. i. und außerdem zwischen den Leer- und den Vergleichstieren Unterschiede bestehen. Zur Prüfung dieser Frage diente ein orthogonaler Vergleich; die zugehörigen Varianzkomponenten finden sich in den Schemata der Varianzanalysen. Es zeigt sich, daß weder beim Katecholamin- noch beim Ascorbinsäuregehalt Unterschiede zwischen den Vergleichstieren vorliegen; dagegen liegen zwischen den Leer- und Vergleichstieren beim Ascorbinsäure-

gehalt statistisch schwach gesicherte Unterschiede vor. Eine genauere Analyse zeigt, daß der Ascorbinsäuregehalt 50' nach i. v. Applikation von NaCl statistisch schwach gesichert niedriger ist als derjenige der unbehandelten Leer-Tiere.

Eine Inspektion der arithmetischen Mittel $\bar{x}$ zeigt, daß der Katecholamingehalt der Normaltiere in den Versuchszeiten, d. h. nach Applikation von Adrenalin, durchwegs höher liegt als bei den Leer-Tieren; bei den hypophysektomierten Tieren dagegen durchwegs niedriger als bei den Leer-Tieren. Ebenso ergibt eine Inspektion der arithmetischen Mittel $\bar{x}$ des Ascorbinsäuregehaltes der Normaltiere, daß diese Mittelwerte nach Applikation von Adrenalin durchwegs niedriger liegen als bei den zugehörigen Leer-Tieren. Durch einen orthogonalen Vergleich wurde daher geprüft, ob diese generellen Effekte der Applikation von Adrenalin statistisch zu sichern sind. Hierzu diente die Varianzkomponente "Prüf-Substanz" in den Varianzanalysen. Die Überschreitungswahrscheinlichkeit des zugehörigen Varianz-Quotienten $F_{emp.}$, die durchwegs kleiner ist als 0,1 %, zeigt, daß es sich hierbei um durchwegs statistisch hoch gesicherte Effekte handelt. Es kann daher als statistisch gesichert gelten, daß bei den Normaltieren die Applikation von Adrenalin über den gesamten Versuchszeitraum hinweg zu einer Erhöhung des Katecholamingehaltes und zu einer Erniedrigung des Ascorbinsäuregehaltes führt. Bei den hypophysektomierten Tieren dagegen ergibt sich nach Applikation von Adrenalin während des gesamten Versuchszeitraumes eine Erniedrigung des Katecholamingehaltes. Wie bereits oben bemerkt, wird dagegen der Ascorbinsäuregehalt der hypophysektomierten Tiere nicht in einer statistisch nachweisbaren Form beeinflusst.

Schließlich wurde auch noch geprüft, ob zwischen den einzelnen Versuchszeiten statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen, d. h. ob der oben geschilderte generelle Effekt auch noch vom Zeitpunkt der Decapitation abhängt. Auch hier ergibt sich aus der Größe des Varianz-Quotienten, der zur Varianzkomponente "zwischen den Zeiten p. i." gehört, daß eine solche Abhängigkeit in statistisch hoch gesicherter Weise vorliegt.

Einen allgemeinen Überblick über die Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsstufen geben die Tabellen 19 und 20 für die Normaltiere und die Tabelle 21 für die hypophysektomierten Tiere. In diesen Tabellen ist für je zwei Versuchsstufen der Unterschied zwischen den zugehörigen arithmetischen Mitteln $\bar{x}$ angegeben und zwar jeweils die Veränderung zu der am Kopf einer Spalte stehenden Stufe gegenüber der am Anfang einer Zeile stehenden Stufe. Unterhalb der Diagonalen dieser Tabellen ist dann die Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben worden, mit der behauptet werden kann, diese Veränderung sei statistisch gesichert von 0 verschieden. Diese Irrtumswahrscheinlichkeiten wurden mit Hilfe des STUDENT-Tests errechnet. Auf die Einzelheiten der Ergebnisse, die in diesen Tabellen enthalten sind, braucht nicht mehr eingegangen zu werden, da sie lediglich die wesentlichen Effekte widerspiegeln, die bereits oben ausführlich im Zusammenhang mit den Varianzanalysen bzw. den orthogonalen Vergleichen besprochen wurden.

KATECHOLAMIN

	N	$\bar{x}$	s^2
L	10	22.80	8.9819
5'	8	24.34	6.7754
10'	8	27.97	7.5862
20'	8	32.20	9.6436
30'	8	29.16	7.7512
40'	8	28.29	13.8737
50'	8	36.16	12.4362
60'	8	27.70	15.3375
80'	8	24.65	5.3930
V 20'	8	23.83	5.7692
V 50'	8	25.10	7.9981

$n = 10$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 4.290$; 90 % $< p$.

ASCORBINSÄURE

	N	$\bar{x}$	s^2
L	10	3.99	0.1206
5'	8	3.97	0.1447
10'	8	2.96	0.1562
20'	8	2.71	0.0570
30'	8	3.30	0.1120
40'	8	3.40	0.1366
50'	8	2.91	0.1691
60'	8	2.92	0.1671
80'	8	3.37	0.2250
V 20'	8	3.81	0.0546
V 50'	8	3.54	0.1329

$n = 10$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 5.970$; 80 % $< p$.

TABELLE 15

HYPOPHYSEKТОMIERTE TIERE

KATECHOLAMIN

	N	$\bar{x}$	s^2
L	6	23.12	5.4148
20'	5	18.63	7.3252
50'	5	12.02	14.3586

$n = 2; \chi^2_{emp.} = 1.125; 50 \% \text{ p.}$

ASCORBINSÄURE

	N	$\bar{x}$	s^2
L	6	3.92	0.1182
20'	5	3.71	0.1403
50'	5	3.50	0.1444

$n = 2; \chi^2_{emp.} = 0.075; 95 \% \text{ p.}$

TABELLE 16

KATECHOLAMIN

Varianzkomponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Innerhalb Stufen	79	728.7876	9.2252		
Zwischen Stufen	10	1.323.6126	132.3613	14.35	0.1 %
Vergleichstiere	1	6.3883	6.3883	-	
Zw. Leer-u. V.					
Tiere	1	17.0112	17.0112	1.84	-
Prüfsubstanz	1	459.1252	459.1252	49.77	0.1 %
Zw. Zeiten p. i.	7	841.0879	120.1554	13.02	0.1 %
Gesamtvarianz	89	2.052.4002	23.0607		

ASCORBINSÄURE

Varianzkomponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Innerhalb Stufen	79	10.5663	0.1338		
Zwischen Stufen	10	16.7165	1.6716	12.49	0.1 %
Vergleichstiere	1	0.2837	0.2837	2.12	-
Zw. Leer-u. V.					
Tiere	1	0.6092	0.6092	4.55	5 %
Prüfsubstanz	1	6.6958	6.6958	50.04	0.1 %
Zw. Zeiten p. i.	7	9.1278	1.3040	9.74	0.1 %
Gesamtvarianz	89	27.2828	0.3065		

TABELLE 17

HYPOPHYSEKТОMIERTE TIERE

KATECHOLAMIN

Varianzkomponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P.
Innerhalb Stufen	13	113.8096	8.7546		
Zwischen Stufen	2	337.1312	168.5656	19.25	5 %
Prüfsubstanz	1	228.0331	228.0331	26.05	0.1 %
Zw. Zeiten p. i.	1	109.0981	109.0981	12.46	0.1 %
Gesamtvarianz	15	450.9408	30.0627		

ASCORBINSÄURE

Varianzkomponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P.
Innerhalb Stufen	13	1.7299	0.1331		
Zwischen Stufen	2	0.4876	0.2438	1.83	-
Gesamtvarianz	15	2.2175	0.1478		

TABELLE 18

KATECHOLAMIN

	L	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'	80'	V 20'	V 50'
L		1.54	5.17	9.40	6.36	5.49	13.36	4.90	1.85	1.03	2.30
5'	-		3.63	7.86	4.82	3.95	11.82	3.36	0.31	-0.51	0.76
10'	0.1 %	5.0 %		4.23	1.19	0.32	8.19	-0.27	-3.32	-4.12	-2.87
20'	0.1 %	0.1 %	1.0 %		-3.04	-3.91	3.96	-4.50	-7.55	-8.37	-7.10
30'	0.1 %	0.1 %	-	5.0 %	-0.87	7.00	7.00	-1.46	-4.51	-5.33	-4.06
40'	0.1 %	5.0 %	-	5.0 %	-		7.87	-0.59	-3.64	-4.46	-3.19
50'	0.1 %	0.1 %	0.1 %	5.0 %	0.1 %	0.1 %		-8.46	-11.51	-12.33	-11.06
60'	1.0 %	5.0 %	-	1.0 %	-	-	0.1 %		-3.05	-3.87	-2.60
80'	-	-	5.0 %	0.1 %	5.0 %	0.1 %	0.1 %	5.0 %		-0.82	0.45
V 20'	-	-	1.0 %	0.1 %	1.0 %	1.0 %	1.0 %	5.0 %	-		1.27
V 50'	-	-	-	0.1 %	5.0 %	5.0 %	0.1 %	-	-	-	-

TABELLE 19

ASCORBINSÄURE

L	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'	80'	V 20'	V 50'
L	-0.02	-1.05	-1.82	-0.69	-0.59	-1.08	-1.07	-0.62	-0.18	-0.45
5'	-	-1.01	-1.26	-0.67	-0.57	-1.06	-1.05	-0.60	-0.16	-0.43
10'	0.1 %	-	-0.25	0.34	0.44	-0.05	-0.04	0.41	0.85	0.58
20'	0.1 %	0.1 %	-	0.59	0.69	0.20	0.21	0.66	1.10	0.83
30'	0.1 %	0.1 %	1.0 %	-	0.10	-0.34	-0.38	0.07	0.51	0.24
40'	0.1 %	0.1 %	0.1 %	-	-	-0.49	-0.48	-0.03	0.41	0.14
50'	0.1 %	1.0 %	-	5.0 %	1.0 %	-	0.01	0.46	0.90	0.63
60'	0.1 %	0.1 %	-	5.0 %	1.0 %	-	-	0.45	0.89	0.62
80'	0.1 %	1.0 %	0.1 %	-	-	5.0 %	5.0 %	-	0.44	0.17
V 20'	-	0.1 %	0.1 %	1.0 %	5.0 %	0.1 %	0.1 %	5.0 %	-	-0.27
V 50'	5.0 %	1.0 %	0.1 %	-	-	0.1 %	0.1 %	-	-	-

TABELLE 20

HYPOPHYSEKTOMIERTE TIERE

KATECHOLAMIN

	L	20'	50'
L		- 4.49	- 11.10
20'	5 ‰		- 6.61
50'	5 ‰	5 ‰	

TABELLE 21

x = Vergleichstiere (NaCl)

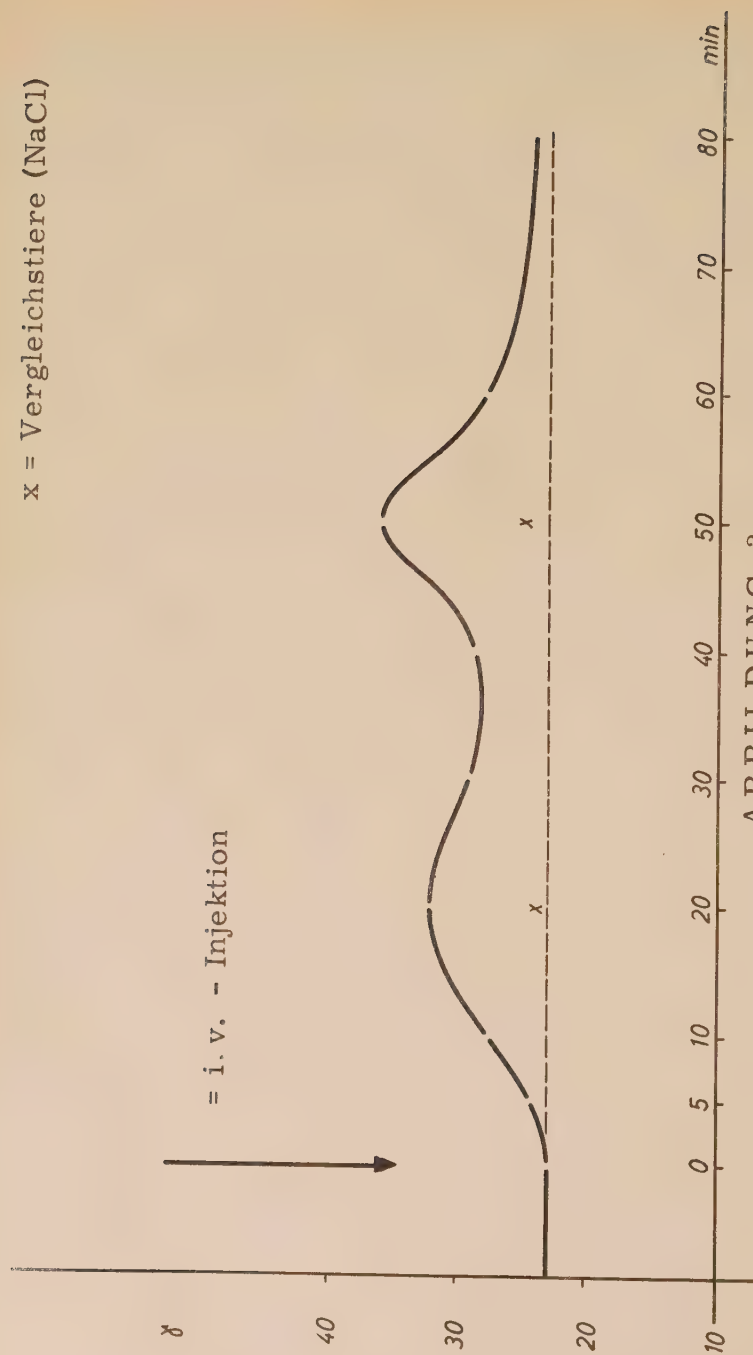


ABBILDUNG 3

Katecholaminkurve

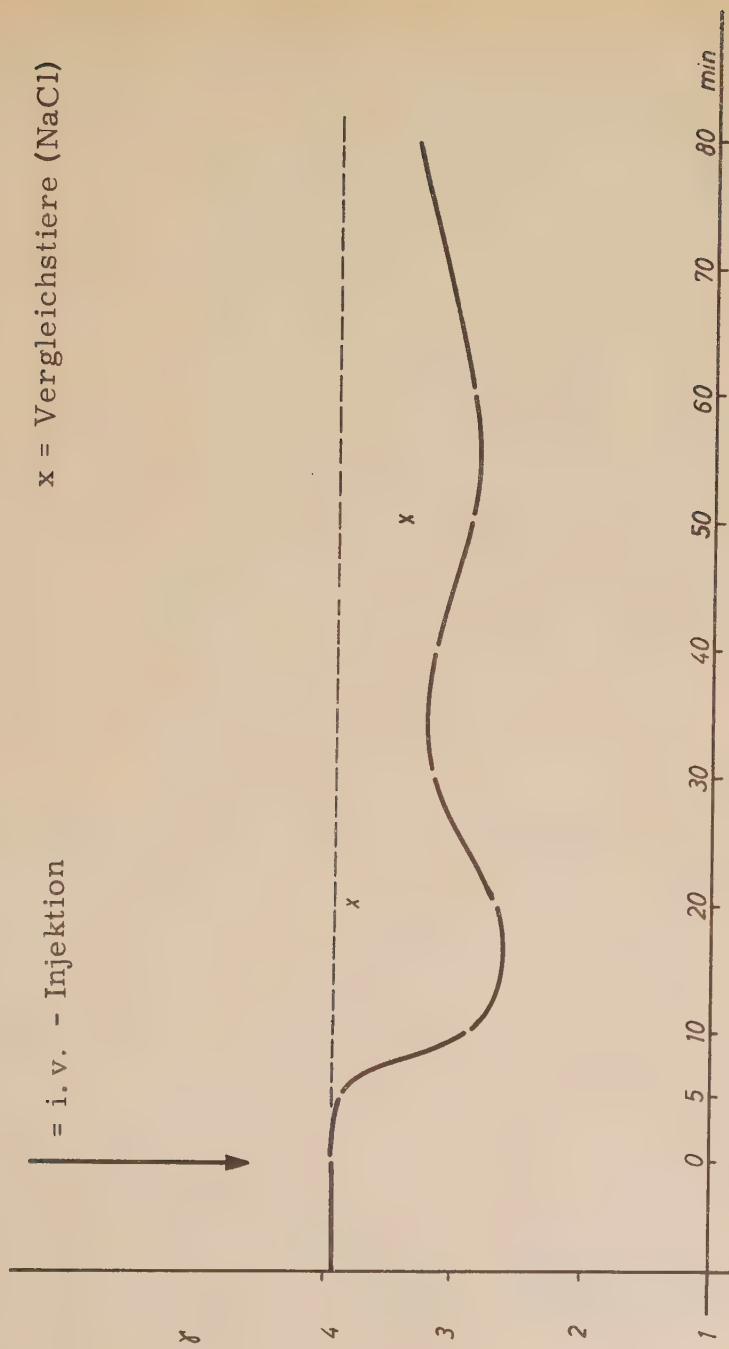


ABBILDUNG 4
Ascorbinsäurekurve

Die Versuche haben ergeben, daß die i.v.-Injektion von Adrenalin einen erheblichen Anstieg des Katecholamingehaltes der Nebennieren von 13,36 μ /100 g Tier über das Normalniveau von 22,80 μ /100 g Tier hervorruft. Das Maximum liegt bei 50 Minuten nach Adrenalin-Injektion. Bei 80 Minuten p. i. ist der Katecholamingehalt wieder um 11,51 μ /100 g Tier abgesunken und nähert sich damit der Norm. Vergleichswerte mit Kochsalzinjektionen bei gleicher Gesamteinjektionsflüssigkeitsmenge zeigen, daß die Steigerung des Katecholamingehaltes auf die Adrenalin-Injektion zurückzuführen ist. MATHIES (30) und SCHUB (31), sowie MATHIES, BIECHELE und HARTMANN (32) zeigten, daß Oestransulfat und Phenylbutazon ein ähnliches Verhalten der Nebennierenmarkkatecholamine bewirken. Da nach MATHIES und Mitarbeitern (10), sowie AHLHEIM (33) und ÖSTREICH (34) durch verschiedene Versuchsanordnungen wahrscheinlich gemacht werden konnte, daß Oestransulfat und Phenylbutazon eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark bewirken, kann angenommen werden, daß bei Ansteigen des Katecholamingehaltes der Nebennieren mit anschließendem Abfall auf das Normalniveau eine Katecholaminausschüttung vorwiegend auf Kosten einer Neubildung erfolgt. Diese Verhältnisse können deshalb möglicherweise auch bei Adrenalinzufuhr vorliegen, womit die eingangs erwähnten Befunde einer zusätzlichen Katecholaminfreisetzung von MALORNY (17) eine Bestätigung finden. Damit wären auch die Ergebnisse von SCHLIERF (15) erklärt, der im Gegensatz zu adrenaletomierten Tieren bei intakten Ratten eine Hyaluronidasehemmung während einer Adrenalindauerinfusion fand. Er konnte durch seine Untersuchungen wahrscheinlich machen, daß die Katecholaminausschüttung nach Adrenalingabe nicht an die Anwesenheit der Hypophyse gebunden ist. In der vorgelegten Arbeit wurde deshalb der Katecholamingehalt nach Adrenalingabe auch bei hypophysektomierten Tieren untersucht. Die Leerwerte des Katecholamingehaltes der Nebennieren liegen mit 23,12 μ /100 g Tier in der gleichen Größenordnung der intakten Ratten, die einen Normalwert von 22,80 μ /100 g Tier zeigten. Allerdings wies der Katecholamingehalt der Nebennieren nach Adrenalinapplikation bei hypophysektomierten Tieren ein gänzlich anderes Verhalten auf. So konnte 50 Minuten nach Adrenalin-Injektion ein Abfall des Katecholamingehaltes um 11,1 μ /100 g Tier beobachtet werden. Bei Acetylsalicylsäure und Hydrocortison sah MATHIES (30) auch bei intakten Ratten den gleichen Kurvenverlauf. Aus einer signifikanten Abnahme des Katecholamingehaltes der Nebenniere wurde ebenfalls eine Ausschüttung geschlossen, die auch durch andere Versuchsanordnungen bestätigt werden konnte. Im Gegensatz zu den erwähnten Verhältnissen bei Oestransulfat und Phenylbutazon wurde bei Natriumsalicylat und Hydrocortison eine Ausschüttung vorwiegend auf Kosten des Normaldepots angenommen, wobei diese natürlich auch durch eine gleichzeitige Neubildung bis zu einem gewissen Grade überdeckt sein kann. Durch unsere Untersuchungen konnte wahrscheinlich gemacht

werden, daß die intravenöse Zufuhr von Adrenalin bei intakten und hypophysekтомierten Tieren zu einer zusätzlichen Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark führt, wobei die Anwesenheit der Hypophyse eine erhebliche Neubildung von Katecholaminen im Nebennierenmark gestattet, die hypophysekтомierten Tieren nicht möglich ist. Damit gewinnt die Hypophyse bei der Aktivierung des Nebennierenmarkes doch eine gewisse, aber nur bedingte Bedeutung. Möglicherweise spielt diese Hypophysenwirkung bei der Aktivierung des Nebennierenmarkes durch Oestroneulfat und Phenylbutazon eine Rolle, während sie bei Hydrocortison und Acetylsalicylsäure nicht vorliegt. Vor der Durchführung weiterer Versuche mit diesen Substanzen bei hypophysekтомierten Tieren lassen sich jedoch keine genaueren Aussagen hierüber machen.

Der Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren zeigte eine signifikante Abnahme gegenüber dem Normalwert von maximal 1,28 γ /mg Nebenniere und damit nach der Ansicht von SAYERS und SAYERS (9) eine Aktivierung der Nebennierenrinde durch Adrenalin, die bereits allgemein bekannt ist. Eine geringe Abnahme des Ascorbinsäuregehaltes ist jedoch auch nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung festzustellen. Der Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren reagiert ohnehin sehr empfindlich auf jeden Injektions- oder Behandlungsstress. Bei genügender Gewöhnung der Tiere an den Versuchsvorgang, wie sie in unseren Untersuchungen durchgeführt wurde, ist jedoch der Ascorbinsäureabfall nach Adrenalin statistisch gegen die Vergleichswerte mit physiologischer Kochsalzlösung abzusichern.

ZUSAMMENFASSUNG

Es war der Zweck dieser Arbeit, den Einfluß des Adrenalins auf den Katecholamingehalt der Nebennieren zu untersuchen, um daraus eventuelle Schlüsse über die Beeinflussung des Nebennierenmarkes durch die Adrenalin-Injektion ziehen zu können. Es wurde dazu eine Methode von BRÜGGEMANN, KARG und KÄPPELER verwendet, die die Bestimmung des Katecholamingehaltes des Nebennierenmarkes ermöglichte. Da mit dieser Methode gleichzeitig die Erfassung der Ascorbinsäure möglich war, wurden auch deren Schwankungen registriert, um daraus auf eine Aktivierung der Nebennierenrinde durch Adrenalin schließen zu können. Die gefundenen Werte wurden in Vergleich zu Kontrollwerten gesetzt, die nach Behandlung von Tieren mit physiologischer Kochsalzlösung unter sonst gleichen Bedingungen gewonnen wurden.

Es zeigte sich nach i. v.-Injektion von Adrenalin eine Erhöhung des Katecholamingehaltes, wobei 50 Minuten p. i. ein Maximalwert erreicht wurde, während sich später ein Abfall zeigte, der sich 80 Minuten p. i. wieder der Norm näherte (Abb. 3). Daraus wurde geschlossen, daß eine Ausschüttung von Katecholaminen vorwiegend auf Kosten einer Neubildung erfolgt. Da SCHLIERF (15) feststellte, daß eine Katecholaminausschüttung nach Adrenalinapplikation nicht an die An-

wesenheit der Hypophyse gebunden ist, wurde hier auch der Katecholamingehalt der Nebennieren nach Adrenalinzufuhr bei hypophysektomierten Ratten untersucht. Es erwies sich dabei, ganz im Gegensatz zu den Versuchen bei intakten Tieren 50 Minuten nach der Injektion ein starker Abfall des Katecholamingehaltes gegenüber dem Normalwert hypophysektomierter Tiere. Daraus ergab sich der Schluß, daß bei letzteren Versuchen eine Ausschüttung zu Lasten des Normaldepots geht. Es kommt also nach Adrenalinzufuhr in jedem Fall zu einer Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark, wobei wahrscheinlich ist, daß die Hypophyse nur eine bedingte Bedeutung, nämlich die der Anregung der Neubildung von Katecholaminen, hat.

Gleichzeitig konnte durch unsere Untersuchungen die bereits allgemein anerkannte Ansicht von SAYERS und SAYERS (9), daß eine Adrenalinzufuhr zu einer Aktivierung der Nebennierenrinde und damit zu einer Ascorbinsäureausschüttung führt, bestätigt werden (Abb. 4).

Abschließend möchte ich Herrn Professor
Dr. W. SEITZ für die Überlassung des Themas
danken.

Herrn Dr. H. MATHIES darf ich für die Anregun-
gen zu dieser Arbeit und für die Unterstützung
bei der Gestaltung meinen Dank aussprechen,
ebenso Herrn Dipl. Math. K. G. LIEBRICH für
die Beratung bei der statistischen Auswertung.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Mathies, H. u. Jankowski, A.:
Klin. Wschr. 17, 892 (1957)
2. Mathies, H.:
Arzneim.-Forsch. 8, 233 (1958)
3. Mathies, H. u. Werther, G. v.:
Arzneim.-Forsch. 9, 576 (1959)
4. Mathies, H.:
Zschr. ges. exper. Med. 131, 118 (1959)
5. Mathies, H.:
Zschr. Rheumaforsch. 18, 308 (1959)
6. Mathies, H. u. Werther, G. v.:
Zschr. angew. Bäder-Klima-Hk. 5, 503 (1958)
7. Domenjoz, R.:
Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 255, 14 (1955)
8. Jung, M.:
Diss. München in Vorbereitung
9. Sayers, G. u. Sayers, M.:
Ann. N. Y. Acad. Sci. 50, 522 (1949)
10. Mathies, H., Glück, A., Poulantzas, J., Schmidt, S.:
Med. Exper. 1, 64 (1959)
11. Mathies, H. u. Vogel, M.:
Zschr. ges. exper. Med. im Druck
12. Mathies, H.:
Arch. internat. pharmacodyn. et Thér. im Druck
13. Mathies, H. u. Weiß, G.:
Im Manuskript
14. Scheufele, R.:
Diss. München (1958)
15. Schlierf, G.:
Diss. München (1958)
16. Forst, A. W.:
Persönliche Mitteilung
17. Malorny, G.:
Dtsch. med. Journ. 4, 1 (1953)
18. Vogt, M.:
Journ. Physiol. 103, 317 (1944)
19. Vogt, M.:
Journ. Physiol. 113, 129 (1951)
20. Gershberg, H., Fry, E. G., Brobeck, J. R. u. Long, C. N. H.:
Yale J. Biol. Med. 23, 32 (1950)
21. Long, C. N. H.:
Bull. New York Acad. med. 23, 260 (1947)

22. Long, C. N. H., Fry, E. G.:
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 59, 67 (1945)
23. Godowski, Z.:
Brit. med. J. 46 (1948)
24. Recant, L., Forsham, P. H., Thorn, G. W. u. Hills, A. G.:
J. clin. Endocrinol. 8, 589 (1948)
25. Fortier, C.:
J. clin. Endocrinol. 11, 751 (1951)
26. McDermott, W. V., Fry, E. G., Brobeck, J. R. u. Long, C. N. H.:
Yale J. Biol. Med. 23, 52 (1950)
27. Brüggemann, J., Karg, H., u. Käppeler, O.:
Vitamine u. Hormone 7, 200 (1956)
28. Mathies, H.:
Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
29. Hökfelt, B.:
Acta Physiol. Scand. 25, (1951) Suppl. 92
30. Mathies, H.:
Ver. Dtsch. Ges. Inn. Med.
64. Kongr. 617 (1958)
31. Schub, T.:
Diss. München (1958)
32. Mathies, H., Biechele, J., Hartmann M.:
Ärztl. Forsch. 14, 1/160 (1960)
33. Ahlheim, G.:
Diss. München in Vorbereitung
34. Östreich, G.:
Diss. München in Vorbereitung

L E B E N S L A U F

Am 14. September 1935 wurde ich in Mallersdorf in Niederbayern geboren. Von 1942 an besuchte ich die Volksschule in Pfaffenberg, dem Wohnsitz meiner Eltern. Vier Jahre später trat ich in die Oberrealschule in Regensburg ein, wo ich nach 9 Jahren die Reifeprüfung ablegte. Im November 1955 begann ich an der Universität München mit dem Medizinstudium und bestand im Februar 1958 die ärztliche Vorprüfung. Im Frühjahr 1961 legte ich hier das Staatsexamen der Medizin ab.

